

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1975

N° 193

THESE
pour le
DOCTORAT en MEDECINE
(Diplôme d'Université)

LA CONJONCTIVITE LIGNEUSE

par
M. Bechir YAHFOUFI

Né le 1 Août 1946 à BEYROUTH - LIBAN -

Présentée et Soutenue Publiquement le **6 MARS 1975**

Président: M. le Professeur C. MOREL.

S. P. E. P. S.C. Editeur:

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1975

N^o



T H E S E
pour le
DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Université)

LA CONJONCTIVITE LIGNEUSE



par

M. Bechir YAHFOUFI

Né le 1 Août 1946 à BEYROUTH - LIBAN -

Présentée et Soutenue Publiquement le

Président: M. le Professeur C. MOREL.

S. P. E. P. S.C. Editeur:

N°

Année 1972

THÈSE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Spécialité : Pédiatrie

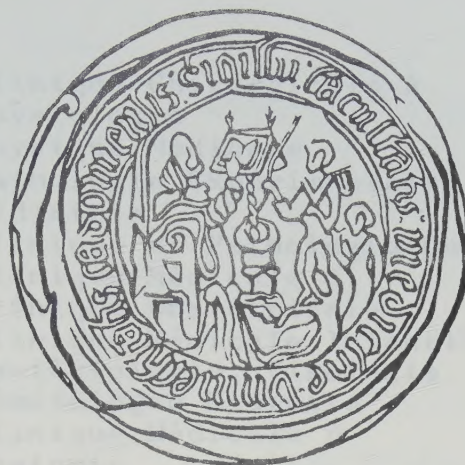


LA CONJUGATION VITALE LIGNEUSE

M. BÉGIN YAMBOUR

Président de la Faculté de Médecine de Caen

Président de la Faculté de Médecine de Caen



UNIVERSITE DE CAEN

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM. EVRARD	Clinique Chirurgicale A
FABRE	Physiologie
FERNANDEZ	Physique Médicale
FOUCAULT	Pathologie Expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et Pathologie Chirurgicale B
LEMENAGER	Clinique Médicale A
LEVY	Clinique Obstétricale
LHIRONDEL	Clinique Médicale Infantile
MOREL	Bactériologie, Virologie
MORIN	Séméiologie Médicale
OLIVIER	Clinique Médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine Opératoire
ROUSSELOT	Anatomie Pathologique
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine Générale et Thérapeutique
VILLEY	Clinique Médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. DROSDOWSKY	Biochimie Médicale
IZARD	Histologie et Embryologie
POILPRE	Psychiatrie
THERET	Histologie et Embryologie
VENEZIA	Pédiatrie - Génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. ADAM	Neuro-Chirurgie
AUBRIOT	Orthopédie, Traumatologie
BAZIN	Thérapeutique, Réanimation Médicale
BEUVE-MERY	Médecine Interne
BEZARD	Chirurgie Générale
DAVERNE	Electro-Radiologie
M ^{le} DENIZET	Radiologie
MM. DESCHAMPS	Dermatologie
GAUBERTI	Médecine Préventive et Santé Publique, Hygiène
GIGNOUX	Chirurgie Générale
LECHEVALIER	Neurologie
LEYMARIE	Biochimie Médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie Pathologique
MOREL	Psychiatrie d'Adultes
MOULIN	Pharmacologie
MULLER	Gynécologie, Obstétrique
POTIER	Médecine Expérimentale
POTTIER M.	Physiologie
QUESNEL	Anesthésiologie
THOMAS	Immunologie, Hématologie
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de Conférences Associé).

Nous dédions ce travail,

A mon Père et ma Mère,

comme fruit de leurs années de souffrances; en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon estime profond pour leur volonté inaltérable.

Aux Docteurs MAWAS et TREMOULET,

en témoignage de notre reconnaissance et notre gratitude pour leur aide très sympathique et leur valeur scientifique dont nous sommes fier.

Au Docteur MOULINARD,

Maître de grande valeur et Ami sincère; nous lui renouvelons ici notre profond attachement à sa personne.

A la mémoire du Docteur MORARD,

qui a consacré toute sa vie au seul progrès de l'humanité.

A mes Maîtres,

en expression de notre profonde gratitude et notre reconnaissance.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Messieurs les Membres du Jury,

Monsieur le Docteur PRUDHOMMEAUX,
Chef du Service d'Ophtalmologie du C.H.U. de CAEN,

nous avons été impressionné par son sens clinique allié à une connaissance dépassant largement la spécialité ophtalmologique.

Nous lui sommes très reconnaissant pour son aide inégalable dans la mise à jour de ce travail, et, nous sommes très honoré de le compter parmi nos Juges.

Monsieur le Professeur VENEZIA,
Professeur de pédiatrie-génétique
Chef du Service de néo-natologie du C.H.U. de CAEN,

dynamique et moderne, nous admirons chez lui le clinicien compétent et le scientifique véritable. Nous lui témoignons notre profond respect et sommes très reconnaissant d'avoir bien voulu être notre Juge.

Monsieur le Professeur Agrégé J.C. POTIER,
Professeur Agrégé en médecine expérimentale,
Cardiologue,

en plus de ses qualités humaines, nous avons apprécié ses larges connaissances dans tous les domaines, sa compétence et son humour.

Nous le remercions d'avoir bien voulu nous juger.

A notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur Claude MOREL,
Professeur de bactériologie et de virologie,
Chef du service de microbiologie du C.H.U. de CAEN,

Homme pondéré et dynamique, il respire la sérénité et le savoir à travers une jeunesse pleine de moralité et d'humanisme.

Homme de sciences célèbre, il garde plus que jamais une simplicité réconfortante et une modestie très touchante. Soucieux de la perfection et de l'idéal, il demeure pour nous un grand Ami et Maître, et un exemple à suivre.

Qu'il veuille bien trouver ici, l'expression de notre grande admiration et notre profond attachement.

LA CONJONCTIVITE LIGNEUSE

=====

INTRODUCTION

=====

La conjonctivite ligneuse, dont la première publication par AUBARET et BADAL date de 1901, est une affection très rare et très grave. Depuis celle-ci, une quarantaine de cas environ sont connus et publiés. Si les premiers n'ont bénéficié que d'une thérapeutique chirurgicale à la fois dangereuse et inefficace, les autres ont connu des schémas plus élaborés et plus judicieux avec cependant un dénominateur commun : l'échec à plus ou moins long terme.

Le cas que nous rapportons, présenté pour la première fois le 8 Décembre 1971 par MAWAS-MORARD-TREMOULET et MOULINARD devant la Société d'Ophtalmologie de Paris, comporte à la fois une étude clinique et paraclinique. De plus, on y trouve un schéma thérapeutique original et une orientation étiologique; c'est pour les résultats thérapeutiques, avec l'accord des signataires de la publication (27), que nous présentons cette thèse. Et nous tenons à les remercier pour leur consentement sympathique.

Nous avons divisé notre travail en cinq chapitres :

- I) une étude historique de la maladie.
- II) une étude clinique, histologique et histo-
chimique de cette maladie.
- III) l'étude clinique et paraclinique du cas que
nous rapportons.
- IV) discussion et commentaires.
- V) conclusion.

-:-

ETUDE HISTORIQUE
=====

C'est BOREL en 1933 qui donne le premier le nom de "conjonctivite ligneuse" à cette maladie que MORAX en 1928, à propos de deux cas authentiques, a décrit comme étant "une affection très particulière de la conjonctive, "caractérisée par des exsudats pseudo-membraneux persistants "ou récidivants, par une atteinte grave de la cornée, puis "par l'apparition sur la muqueuse de granulômes récidivants".

AUBARET et BADAL (1) sont les premiers en 1901 à décrire "un cas de conjonctivite diphtérique à forme localisée et persistante" survenant chez une fillette de trois ans et demi, évoluant depuis trois ans et intéressant le tarse supérieur des deux yeux. "Les fausses-membranes sont tenaces, récidivantes, reposant sur un bourgeon charnu".

En 1921, une authentique observation de cette maladie chez une fillette de sept ans, est publiée par LIJO-PAVIA (26) dans le bulletin de la Société Argentine d'Ophthalmologie : l'oeil droit était atteint depuis trois ans; la maladie, malgré de multiples extirpations locales, évolua en deux ans vers la bilatéralisation et la perte de la vision.

En 1936, le même auteur rapporte un cas identique chez une fillette de quatre ans.

En 1927, KALT et AUTIER (21) observent un cas chez une jeune fille de dix ans en colonie de vacances à SAINT-MALO. Les autovaccins et les rayons ultra-violetts proposés à l'époque n'ont pas donné la guérison.

Il a fallu attendre 1928 pour voir, avec MURAX (30), deux observations détaillées suivies, pour la première fois, d'examen anatomopathologiques. Dans la première, une fillette de deux ans et demi, présente des fausses-membranes à l'oeil droit, quatre semaines après une angine. Pendant trois mois, celles-ci persistent sans changement. Puis survient une tumeur conjonctivale, dont l'excision est suivie d'une grave récidive. Quelques mois après, une angine avec albuminurie provoque la recrudescence des exsudats : les cultures y révèlent la présence d'un streptocoque hémolytique; la cornée est atteinte au cinquième jour et se perfore quelques jours après. Plus de quatre vingts examens bactériologiques sont pratiqués en quelques années, montrant alternativement du pneumocoque, du streptocoque, ou divers diplocoques gram +. Chaque excision de la tumeur donne une exacerbation; bientôt apparaît sur la paupière ce que MORAX appela "le granulôme malin". Dans la deuxième, il s'agit d'un garçon de quatre ans qui, concurremment à une angine à fausses-membranes, présente une conjonctivite exsudative conduisant en quelques jours à la perforation cornéenne. Deux ans et demi après, la cavité est toujours pleine de sérosité; un granulôme, gros comme une noisette, est implanté sur la conjonctive palpébrale supérieure. Le lendemain des excisions, les fausses-membranes se reforment.

Le cas rapporté par BOREL (5) en 1933, est celui d'une fillette de trois ans chez qui la maladie a débuté à l'âge de quatorze mois. Rapidement, les cornées deviennent blanchâtres et apparaît une vulvo-vaginite à fausses-membranes. Ce même auteur cite trois cas observés chez trois soeurs à quelques années de distance par FRANCESCHETTI; celui-ci suggérerait le titre latin plus international et plus descriptif de "conjonctivitis pseudo-membranacea plasmatica lignosa". BOREL fut le premier à donner à cette affection le nom de "conjonctivite ligneuse".

OLIVIERI (36) présente en 1934 à la Société Italienne d'Ophtalmologie l'observation d'un garçon de deux mois chez lequel il utilise la radiothérapie, avec d'assez bons résultats immédiats.

BENOIT (2) en 1934 présente un cas spécial. Il s'agit d'un homme de trente et un ans qui, après un érythème bulleux des lèvres et du pharynx, présente des fausses-membranes dans les culs-de-sacs conjonctivaux. Celles-ci ont disparu assez rapidement sans qu'il y ait jamais de dureté anormale des paupières. Aussi peut-on se demander aujourd'hui s'il s'agissait vraiment d'une conjonctivite ligneuse authentique.

KLUEVRE (23) en 1934 décrit un cas survenu chez une fillette de six ans; l'oeil gauche est atteint d'une conjonctivite ligneuse ayant conduit à l'énucléation. Quand débute l'atteinte de l'oeil droit, apparaissent en même temps une vulvo-vaginite à fausses-membranes ainsi qu'une glomérulo-néphrite aiguë. Le streptocoque hémolytique fut le seul germe trouvé sur les conjonctives et le vagin. Des rémissions transitoires ont été obtenues par l'antitoxine streptococcique de la scarlatine. Cependant, les membranes ont duré trente mois et le granulôme persista.

Unique et exceptionnelle est l'observation de cette maladie chez une femme de soixante treize ans, rapportée par CASTROVIEJO en 1935; cette conjonctivite ligneuse est rebelle à tous les traitements : excision, galvano ou électrocoagulation, et les récurrences sont habituelles.

OGUCHY (34) publie en 1937 deux autres cas surve-

nus chez deux enfants Japonais, le frère et la soeur.

BONNET et COLRAT (4) présentent en 1938, devant la Société d'Ophtalmologie de Lyon, le cas d'une jeune fille dont la paupière supérieure de l'oeil droit est le siège d'une infiltration lardacée recouverte de fausses-membranes. Les récidives sont de règle au deuxième jour après l'excision. Les lésions cornéennes conduisent à l'énucléation et cependant, la cavité continue à être envahie de fausses-membranes. Bientôt l'oeil gauche est atteint. Les membranes se reforment sur la paupière aussitôt enlevées, et la cornée est le siège d'une vascularisation interstitielle.

BUJADOUX (6) rapporte en 1942, devant la Société d'Ophtalmologie du Midi de la France, non seulement le cas de la fillette qu'il a eu l'occasion de suivre, mais aussi de sa soeur dont l'affection avait débuté dans les premiers mois de la vie.

La même année, SOURDILLE et LEGRAND (46) présentent devant la Société d'Ophtalmologie de Paris une méthodologie thérapeutique toute nouvelle à l'occasion d'un cas survenu chez une jeune fille de neuf ans et demi. Les auteurs préconisent pour la première fois un schéma très précis de la radiothérapie. Ce traitement n'a fait que repousser l'issue dramatique de dix ans, et la petite a perdu toute fonction visuelle; il en est de même pour les dix sept cas antérieurement publiés jusqu'à cette date.

SAUBERMANN (41) publie dans Ophtalmologica en 1949 à BALE, l'histoire d'une fillette de un an qui semble présenter une conjonctivite "ligneuse" de forme particulièrement bénigne.

Il faut attendre 1952 pour qu'une thèse, celle de MOREAU (31), donne une étude complète de la conjonctivite ligneuse. Cette thèse a été inspirée par le Professeur PAUFIQUE (38) à propos de trois observations très intéressantes, accompagnées de deux examens histologiques. Une rémission prolongée mais transitoire fut obtenue par la Bétathérapie, méthode mise au point par le Professeur PAUFIQUE lui-même. Il s'agit de deux fillettes âgées de seize et dix huit mois et d'un garçon de trois ans.

ROUHER et MERCIER (40) présentent en 1953, devant la Société d'Ophtalmologie de Lyon, un cas survenu chez une jeune fille de treize ans. Ils utilisent d'abord les enzymes lytiques et de la pommade ophtalmologique au bleu de méthylène et bromure de radium en applications locales; puis, ayant pris connaissance du succès de la Bétathérapie Lyonnaise, ils appliquèrent cette méthode, à une époque où de très récents travaux américains semblent écarter l'efficacité de la cortisone. L'évolution ne s'en termine pas mieux : comme les cas précédents, elle se fait vers la perte de la valeur fonctionnelle oculaire.

VERHOEEF rapporte en 1957 dans l'Américain Journal un cas qu'il a suivi pendant trente ans.

C'est en 1966 que Jules FRANCOIS (Gand) (15) et ses collaborateurs publient un premier cas survenu chez une jeune fille. En 1968 (16), soit deux ans après, les mêmes auteurs publient dans Ophtalmologica l'observation d'une femme de cinquante deux ans dont les premiers symptômes de la maladie dataient de quatorze ans. Le traitement qu'ils ont proposé se résumait en :

- diathermocoagulation,
- pommades à base d'antibiotiques et de cortisone,

- enfin, se basant sur des données histochimiques très récentes qu'ils ont découvertes (I3-I5), par des instillations de hyaluronidase.

Ils obtiennent ainsi une rémission assez prolongée. L'importance de ces deux observations réside dans les connaissances nouvelles des données histochimiques qu'ils ont apportées. Et Jules FRANCOIS (I7) émet une hypothèse étiologique : "la conjonctivite ligneuse serait "due à un trouble -probablement héréditaire- du métabolisme du tissu conjonctif des muqueuses, donnant lieu à "une fragmentation de ce dernier par accumulation anormale "de polymucosaccharides".

HERY, DEMAILLY et DHERMY (I9) en 1966, ont présenté devant la Société d'Ophtalmologie de Paris, après un bref rappel historique de cette maladie, un cas de conjonctivite ligneuse survenant chez une fillette de sept ans, suivi d'une étude anatomo-pathologique à partir de laquelle sont discutées les thérapeutiques envisageables.

En 1968, SPENCER, STRAASTMA et FOOS (48), rapportent le cas survenu chez une femme blanche née en 1927 et dont les premiers symptômes de la maladie se sont développés à l'oeil droit dès l'âge de deux ans. Cet oeil a dû être énucléé très rapidement. Durant les quatre ou cinq années suivantes, des épisodes inflammatoires et de fausses-membranes se sont répétés dans la cavité droite et sur les conjonctives palpébrales du même côté. A l'âge de sept ans, un granulôme est apparu sur la conjonctive palpébrale supérieure de l'oeil gauche. Cette masse a été traitée par électro-coagulation, nitratage, et enfin par excisions chirurgicales annuelles depuis l'âge de vingt sept ans jusqu'à quarante ans.

CHAMBERS, BLODI, Mc KEE (7) rapportent en 1969 dans Transaction American le cas de deux frères :

- Les premiers symptômes de la maladie remontent à 1963 pour le premier alors âgé de deux mois, et à 1967 pour le second, alors âgé de dix sept mois, tous deux atteints d'une hydrocéphalie partielle. Si le premier est mort à l'âge de dix huit mois par suite de son hydrocéphalie sans pouvoir juger de l'efficacité du traitement proposé, le second, par contre, a bénéficié d'un traitement par voie locale à base d'enzymes lytiques, d'antibiotiques et depuis 1968 de prédnisone en instillations locales.

- Les résultats ont été favorables à court terme et très décevants à long terme, puisqu'en Août 1974 le patient avait une acuité visuelle nettement réduite, des membranes continuaient à persister et une vascularisation de la cornée est apparue.

Néanmoins, cette publication est remarquable par les faits suivants :

- 1) C'est la septième fois, sur un total de quarante cas environ, que cette maladie est décrite chez plusieurs membres d'une même famille.
- 2) C'est la première description de l'association d'une conjonctivite ligueuse à une maladie malformative, en l'occurrence une hydrocéphalie et ceci chez deux frères.
- 3) Pour la première fois, une hypothèse étiologique a été émise : "la conjonctivite ligueuse serait une maladie d'origine auto-immune secondaire à une infection virale".

Nous y reviendrons en détail dans notre chapitre IV.

--

De ce rappel historique, il nous semble devoir

retenir que la conjonctivite ligueuse est :

- 1) Une maladie extrêmement rare puisqu'environ une quarantaine de cas seulement sont publiés et connus dans la littérature jusqu'à nos jours.
- 2) Une maladie extrêmement grave puisque nous n'avons constaté dans cette littérature que deux cas de guérison; encore faudrait-il que nous attirions l'attention sur le fait que leur symptomatologie était tellement fruste et bénigne que l'on peut douter sérieusement de l'authenticité ligueuse de ces conjonctivites.
- 3) Enfin, cette maladie n'est pas liée à la race blanche (OGUCHI), ni héréditaire, ni liée au sexe malgré une nette prédominance chez la population féminine : nous avons compté vingt cinq cas survenus chez des fillettes pour six cas seulement chez les garçons, soit 80 % de filles pour 20 % de garçons.

-:-

E T U D E
=====

clinique
histopathologique
histochimique

Pour la partie séméiologique, actuellement, il n'est pas possible de ne pas se reporter à la thèse remarquable de MOREAU (Lyon 1952) qui a fait une étude très complète sur la conjonctivite ligneuse. C'est à elle que nous empruntons la majeure partie de la description clinique de cette affection.

La conjonctivite ligneuse associe une symptomatologie générale à un syndrome oculaire :

A) LES SIGNES GENERAUX :

Ils précèdent dans leur apparition les signes oculaires et peuvent débiter suivant trois modes :

I) Ce peut être un début à grand fracas par des signes infectieux de rhino-pharyngite à type d'angine banale rouge, ou d'angine pseudo-diphtérique à fausses-membranes. Associées ou non à la rhino-pharyngite, des lésions rénales (albuminurie) ne sont pas rares (KLUEVRE, MORAX, OGUCHI). Cette rhino-pharyngite à fausses-membranes ne s'accompagne pas en principe d'adénopathie cervicale, signe diagnostique de haute valeur en faveur de l'origine diphtérique. Ce processus exsudatif muqueux peut atteindre l'appareil génital féminin réalisant une vulvo-vaginite. Des vulvo-vaginites à fausses-membranes ont été décrites par certains auteurs (KLUEVRE, OGUCHI). Il existe un certain parallélisme entre l'intensité des signes généraux et la gravité des signes locaux. Plus les troubles généraux seront marqués, plus la kérato-conjonctivite sera suraiguë, évoluant rapidement vers la perforation (MORAX, KALT et AUTIER, BONNET et COLRAT).

2) Très souvent, la conjonctivite s'est installée plus ou moins insidieusement (SOURDILLE et LEGRAND-MOREAU). En fait, il est possible qu'une angine discrète ou une atteinte rénale prémonitoire aient échappé à un entourage un peu négligeant.

3) Le début par un traumatisme conjonctivo-palpébral a été invoqué.

B) LE SYNDROME OCULAIRE :

Il réalise une triade symptomatique qui résume tout le tableau clinique et se caractérise par :

- 1) la prolifération de fausses-membranes sous la conjonctive palpébrale,
- 2) l'induration ligneuse sous-jacente,
- 3) les lésions cornéennes.

I) Les fausses-membranes :

Habituellement, elles ne recouvrent que la conjonctive palpébrale supérieure, ou du moins, y prédominent. Bien souvent, il s'agit d'une fausse-membrane unique, tapissant toute la face conjonctivale de la paupière, blanc-jaunâtre épaisse de un ou deux millimètres, plus épaisse que les membranes de la conjonctivite diphtérique. Les bords en sont décollés et l'on parvient aisément à la cliver, près du bord libre de la paupière, avec un coton-tige; mais plus on remonte sur la face tarsienne de la paupière, plus cette exsudation devient adhérente et il faut recourir à la pince. Dans les cas majeurs, un véritable moule est réalisé par les fausses-membranes qui conserve en creux l'empreinte de

la cornée et du globe, et épouse l'arrondi du cul-de-sac. En général, la zone d'implantation est horizontale, située un peu au-dessus du bord supérieur du tarse. Le caractère essentiel de ces fausses-membranes est la rapidité de leur reproduction dès leur ablation; en quelques jours, voire quelques heures, elles ont repris leur place comme si aucun raclage n'avait été fait.

2) L'induration ligneuse :

On la perçoit aisément après quelques jours d'évolution en palpant la paupière entre pouce et index. C'est une induration mal limitée, occupant toute la longueur de la paupière, un peu cartonnée et manquant de souplesse.

Peu à peu, là où s'insère la fausse-membrane, cette induration devient saignante dès qu'on la touche, et se développe un granulôme de dureté anormale lui aussi; il peut revêtir l'aspect d'un chalazion anormalement situé ou celui d'un champignon volumineux. Il en est du granulôme comme des fausses-membranes : son excrèse donne un coup de fouet à son développement, il se reproduit très rapidement, encore plus diffus et plus induré, recouvert d'exsudats exubérants.

3) Les lésions cornéennes :

Les lésions cornéennes et l'importance de l'exsudation font la gravité fonctionnelle de la maladie. Elles sont d'autant plus difficiles à étudier que le sujet est plus jeune. Très précoces dans les formes graves, ces lésions peuvent, dans les formes atténuées communes, ne survenir qu'après quelques mois ou quelques années. Dans la première observation de MORAX, la cornée devient trouble au cinquième jour. Elle se perfora quelques jours après, avec luxation du cristallin dans le cul-de-sac conjonctival.

L'évolution de cette maladie est fonctionnellement très grave à plus ou moins longue échéance. Elle aboutit irrémédiablement à la perforation cornéenne et la perte de la vue. Cette évolution se fait par poussées successives. La gravité de cette maladie est considérable par le fait qu'elle est bilatérale soit d'emblée soit secondairement. Toutes les observations publiées mentionnent la gravité de l'état général associée à la triade symptomatique oculaire palpébrale que nous avons décrite.

Le pronostic fonctionnel est toujours très réservé; quelles que soient les thérapeutiques proposées, l'évolution se fait vers la cécité.

--

ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE

Cette étude a été pratiquée par de nombreux auteurs. Citons à titre d'exemple les travaux de MORAX (30), MOREAU (31), Jules FRANCOIS (13, 14, 15, 16, 17), BLODI (7), KANAI - POLACK (22). Nous en retiendrons l'essentiel :

Les fausses-membranes sont constituées uniquement par des strates fibrinopurulentes : masses fibrineuses importantes enserrant des cellules inflammatoires plus ou moins dégénérées. Au-dessous de celles-ci, la "tumeur" proprement dite est faite d'un tissu scléreux très dense, parcouru de vaisseaux un peu dilatés autour desquels se voient des lymphocytes et des polynucléaires éosinophiles. Ce tissu fibreux et infiltré, est d'abondance nettement élevée. La surface de la tumeur est tapissée par un épithélium irrégulier à quatre ou cinq couches cellulaires s'invaginant en cryptes très profondes au sein de cette masse tumorale. Ces cryptes sont riches en cellules calciformes si bien que l'ensemble revêt l'allure d'un élément glandulaire. Ces cryptes sont entourées par des cellules inflammatoires et, dans leurs lumières, transsudent des masses fibrineuses contenant des leucocytes altérés.

Ces "pseudo-glandes" semblent bien être le lieu de formation des fausses-membranes qui recouvrent la tumeur.

Enfin, la réaction fibreuse profonde est le sup-

port du caractère clinique ligneux : elle consiste en une transformation fibreuse du tissu conjonctif dont les faisceaux sont pénétrés par des néo-vaisseaux.

La microscopie électronique d'une fausse-membrane montre de larges plages de dépôts amorphes et de nombreuses cellules riches en réticulum endoplasmique. Les dépôts amorphes correspondent apparemment aux dépôts "hyalin-Like" observés en microscopie optique.

--

ETUDE HISTO-CHIMIQUE

Si, comme nous venons de le voir, l'étude anatomopathologique a mis en évidence le remaniement épithélial, il nous faut étudier si possible les modifications histo-chimiques liées au développement de la conjonctivite ligneuse.

Dans le stroma de la sous-muqueuse, on trouve en effet de nombreuses plaques hyalines, P.A.S. positives, entourées d'un tissu conjonctif plus ou moins normal. Néanmoins, ce tissu est le siège d'une néovascularisation et d'une infiltration inflammatoire banale de type chronique.

L'application de la technique de coloration de RINEHART et ABUL-HAJ montre que les plaques hyalines sont riches en mucopolysaccharides qui disparaissent après traitement des coupes à l'hyaluronidase; de telle sorte qu'on peut conclure à l'accumulation anormalement élevée d'acide hyaluronique, de chondroïtine, de chondroïtine-sulfate A ou C, ou de deux ou trois de ces substances.

-:-

ETUDE CLINIQUE ET PARACLINIQUE
=====

DU CAS RAPPORTE.
=====

ETUDE CLINIQUE

Alain P....., enfant du sexe masculin, est né le 28 Mai 1969 d'une famille nombreuse dont les conditions de vie sont déplorables. Il avait un an quand il a été vu pour la première fois par le Docteur MOULINARD à Alençon qui a constaté la maladie et, après l'avoir suivi pendant trois mois, il l'a adressé au Docteur MAWAS E., à la Fondation A. de ROTHSCHILD le 30 Octobre 1970 pour complément d'examens. Dès son arrivée à Paris, l'attention est attirée par deux phénomènes inquiétants :

- 1) le très mauvais état général,
- 2) l'extraordinaire conjonctivite à fausses-membranes.

Sur le plan local, il existait une induration ligneuse du tarse, bien perçue en palpant les paupières supérieures entre pouce et index; induration cartonnée, occupant toute la longueur palpébrale. La fente palpébrale de l'oeil gauche était très réduite par un ptosis inflammatoire de la paupière supérieure.

La face cutanée palpébrale est extérieurement normale. La face conjonctivale, par contre, est recouverte dans sa totalité par une exsudation dense, épaisse, jaune-grisâtre, se moulant sur le globe (fig. I). Sa surface est très lisse et brillante. Les bords de cette fausse-membrane sont légèrement décollés et se laissent aisément soulever (fig. 2). Par contre, sa partie centrale est adhérente et son exérèse difficile laisse une

zône rugueuse, tomenteuse et saignante. Il s'agit donc bien d'une membrane et non d'une fausse-membrane (fig. 3). En regard de cette rugosité, l'épithélium cornéen est un peu dépoli.

Malgré les difficultés de l'examen, dues en particulier à la photophobie, il est possible de constater une ulcération cornéenne occupant toute l'hémicornée inférieure gauche, prenant la fluorescéine. La cornée droite est saine et fluo-négative.

Sur le plan général : il existe une grave atteinte de l'état général. En effet, cet enfant de un an, amaigri, prostré, rachitique, ne peut pas s'asseoir seul. Son retard pondéral et psycho-moteur est considérable. Il s'agit d'un enfant en état de mal nutrition importante. Le besoin ophtalmique de protection contre la lumière -l'enfant passe sa journée à plat-ventre- ne fait que retarder encore plus son développement moteur.

Un examen oto-rhino-laryngologique a montré la présence de végétations suintantes sur les amygdales et dans le cavum. L'enfant n'a pu être opéré à cause de son mauvais état général.

--

LES EXAMENS PARACLINIQUES

Ils sont rapportés ci-dessous :

1) L'hémogramme et la vitesse de sédimentation sont normaux à plusieurs reprises. En particulier, on note l'absence de plasmocytes dans le sang périphérique.

2) La sérologie syphilitique est négative.

3) L'intégrité de la fonction rénale, en particulier la glomérulonéphrite aiguë classique est absente.

L'examen des urines n'objective :

- ni hématurie
- ni leucocyturie
- ni pyurie
- ni albuminurie
- ni bactériurie.

4) Les selles renferment de nombreux blastocystis hominis banaux, sans valeur.

5) Frottis et cultures des sécrétions conjonctivales prélevées dans les culs-de-sacs, à la recherche d'une étiologie infectieuse sont pratiqués :

- absence de mycose
- absence de germes figurés à l'examen direct
- présence de streptocoque alpha-hémolytique en culture.

- présence de très nombreux leucocytes et quelques inclusions ?

6) Des prélèvements au niveau des amygdales et de la muqueuse du cavum, ont permis les constatations suivantes :

- a) la présence à l'examen direct, d'une flore moyennement abondante composée de très nombreux bacilles fusiformes, de rares spirilles, quelques cellules épithéliales ainsi que de nombreux bacilles gram positifs disposés en diplocoques et en chaînettes.
- b) la culture révèle la présence de streptocoque alpha-hémolytique. Mais nous n'avons rien à retenir de ce résultat puisque le dosage des antistreptolysines, répété plusieurs fois, donnait des chiffres proches de 180 unités ce qui est tout à fait dans les limites de la normale.
- c) toutes les tentatives d'isolement d'un virus ont échoué, malgré les cultures sur cellules de singe et cellules K.B.

7) Une immunoélectrophorèse sérique a montré :

- a) une augmentation considérable de :
 - l'haptoglobuline
 - la céruléoplasminedonc des alpha 2 globulines, alors que la vitesse de sédimentation est restée normale !
- b) une augmentation nette de :
 - l'alpha I antitrypsine
 - l'alpha II lipoprotéine lente
 - la transférine des Ig M

c) une nette diminution des :

- Ig A

- Ig G

cette immunoélectrophorèse a été considérée, étant donné le très jeune âge de l'enfant, comme n'ayant rien de spécifique. Néanmoins, elle représente une valeur indicative de l'état inflammatoire du moment.

8) Des biopsies conjunctivo-tarsiennes de l'oeil gauche, ont permis une étude anatomo-pathologique, chimique et histo-chimique. Nous y reviendrons en détail dans un instant.

9) Enfin, nous avons cherché un phénomène d'allergie avec une pile de tests cutanés qui se sont tous révélés négatifs, en particulier ceux à la candidine et à la poussière.

--

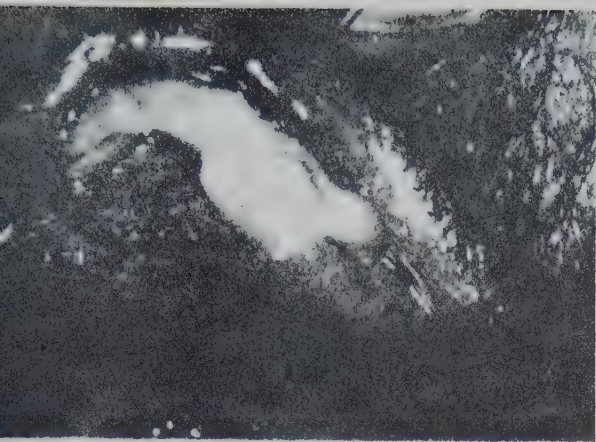


Fig. 1. — La membrane paupière soulevée.

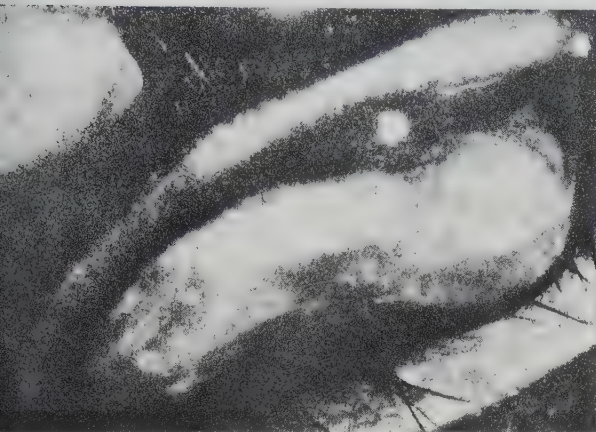


Fig. 2. — La membrane paupière retournée sa face superficielle est lisse et ne traumatise pas la cornée.

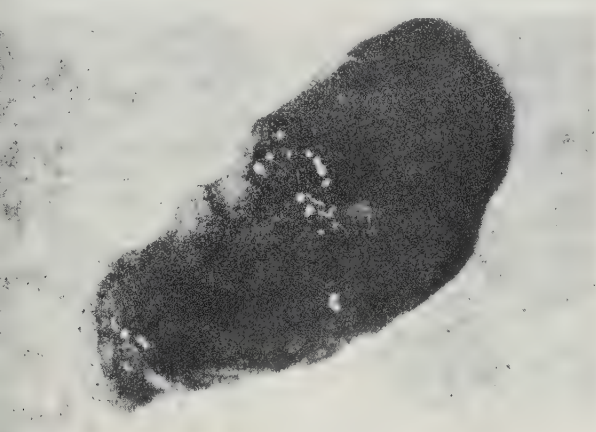


Fig. 3. — La membrane extirpée.

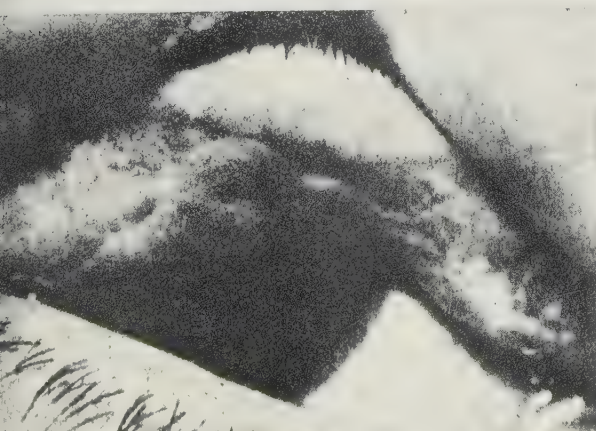
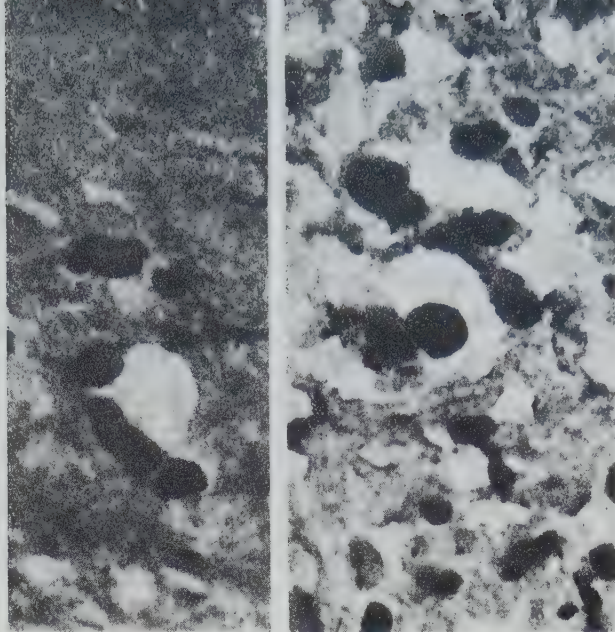


Fig. 6. — Conjonctive après huit semaines sans aucun traitement: absence de fausse membrane et d'hyperémie conjonctivale; tarse souple.



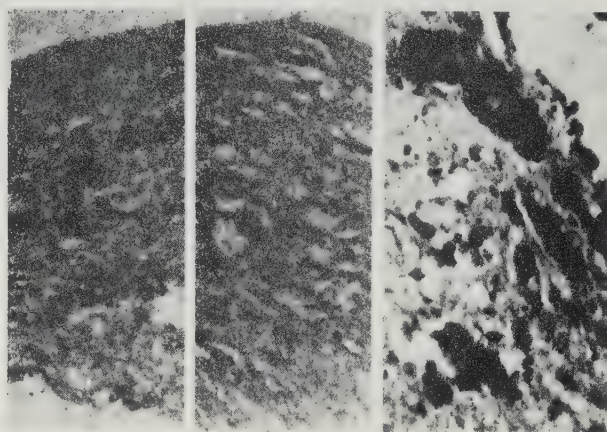
A

B

Fig. 4 (J.-C. Morard). — Tarse ($\times 1\,000$). Coloration Mowry-Morard (B.A.-PAS).

A) Cellules de surcharges dont le cytoplasme est intensément PAS positif (filtre vert).

B) Cellules de surcharge présentant, au centre de l'image notamment, deux caractères importants: cytoplasme PAS positif et liseré pérircellulaire alcianophile (filtre orange).



A

B

C

Fig. 5. (J.-C. Morard). — Membranes conjonctivales ($\times 500$) avec zones de tissu interstitiel condensé.

A) Alcianophilie détectée en présence de 0,7 M de $MgCl_2$.

B) Alcianophilie détectée en présence de 0,9 M de $MgCl_2$: noter, à ce palier de concentration cationique compétitive, la persistance d'une basophilie liée à la présence de kératosulfates peu polymérisés.

C) Dépôts glycoprotidiques anhistes, intensément PAS positifs.

ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

I) L'examen de la biopsie tarsienne a montré :

un tissu remanié par des phénomènes inflammatoires : oedème, petite plage de nécrose fibrinoïde, cellules mono et polynucléées.

En un point on observe une ébauche d'organisation avec apparition de néo-vaisseaux bordés d'un épithélium turgescant.

L'aspect est celui d'une inflammation subaiguë.

II) L'examen de la biopsie membraneuse a montré :

de larges amas d'aspect fibrinoïde : fortement éosinophiles, infiltrés de nombreux polynucléaires plus ou moins altérées.

Il existe par ailleurs, de nombreux vaisseaux congestifs, entourés d'amas inflammatoires mono ou polynucléés.

Cet aspect inflammatoire aigu peut être observé au cours d'une conjonctivite membraneuse dont il n'est pas possible de préciser histologiquement l'étiologie.

--

ETUDE CHIMIQUE

Une partie de la même pièce ci-dessus est confiée au Docteur E. MOCZAR du Laboratoire de Recherches Ophtalmologiques à la Fondation A. de ROTHSCHILD, pour étude chimique, nous a donné les résultats suivants, qui sont exprimés en pourcentage de la substance séchée sous vide, en présence d'anhydride phosphorique :

- 1) Protéine non collagénique..... 82 %
- 2) Collagène..... 7 %
- 3) Sulfate de chondroïtine..... 0,3 %
(acide uronique 0,12 %)
- 4) Hexoses..... 1,95 %
dont les proportions sont :
 - a) glucose 2
(dont une partie provient
du glycogène).
 - b) galactose 1
 - c) mannose 0,3
- 5) Hexosamines..... 1,12 %
- 6) Kératosulfates..... 0,1 à
(présence possible) 0,2 %

(à la base de la teneur en
galactose et glucosamine).

--

ETUDE HISTO-CHIMIQUE

Elle a été réalisée par J.C. MORARD, à l'Institut d'Immunologie de l'Hôpital Broussais. Il a pu établir la comparaison avec un tarse normal. Nous rapportons son compte-rendu :

"Les fragments soumis à l'examen histologique et à l'analyse histo-chimique (tarse, membranes conjonctivales supérieure et inférieure) ont été fixés au formol LILIE pendant 48 heures à 4° C, et séparés en trois lots :

- I) Premier lot, soumis au bleu Alcian à 1 %, à un pH = 2,6 avec P.A.S.
- 2) Deuxième lot, bleu Alcian 1 %, pH = 1, sans P.A.S.
- 3) Troisième lot, bleu Alcian 0,1 %, pH = 5,8, sans P.A.S.

Trois techniques histo-chimiques sont alors appliquées :

- I) On a mis les trois lots en présence de concentrations croissantes de $MgCl_2$.
 - 2) Les mêmes lots ont été soumis à une méthylation "douce" à 37° et saponification.
 - 3) Les lots sont soumis à une "digestion", in vitro, par la hyaluronidase testiculaire "AMOR", la neuraminidase (Behring-Werke) et par l'amylase salivaire.
- Les colorations histologiques classiques que nous avons

appliquées sont essentiellement l'hématoxyline, Harris-éosine et le trichrome de GOLDNER".

LES RESULTATS :

L'examen histologique préliminaire montre, au niveau du tarse, un tissu conjonctif profondément remanié par un processus inflammatoire de type subaigu :

- foyers d'oedème interstitiel alternant avec des plages de stroma fibrillaire ou très dense.
- début de nécrose fibrinoïde.
- et surtout, de larges infiltrations associant à des éléments de type poly ou mononucléaires, des fibroblastes, des fibrocytes, après coloration des histiocytes et d'autres cellules dont le cytoplasme évoque indiscutablement par le P.A.S. et le bleu Alcian la notion de "surcharge métabolique".

Par places, on observe une ébauche d'organisation autour de néocapillaires bordés de cellules endothéliales turgescents.

L'image que présentent les deux membranes conjonctivales, supérieure et inférieure, ne diffère pas fondamentalement de celle du tarse. Elle s'en distingue néanmoins par la fréquence et la dimension, nettement plus élevées, des foyers nécrotiques d'aspect fibrinoïde.

De plus, les plages de condensation qui parsèment le tissu conjonctif sont particulièrement importantes :

souvent fibrillaires, discrètement infiltrées d'histiocytes de "surcharge", elles revêtent parfois l'aspect de véritables "blocs anhistes".

L'analyse histo-chimique de ces différentes structures porte essentiellement sur les glycosaminoglycanes, les glycoprotéines et, dans une acception large, les polyanions tissulaires. Elle met en évidence les éléments suivants :

1) Nombreuses sont les cellules mononucléées -du fibroblaste à l'histiocyte- qui parsèment les prélèvements. On les trouve au sein des champs d'infiltration cellulaire mais aussi, quoiqu'en moins grande fréquence, dans les zones du stroma plus ou moins dense. Leur cytoplasme est surchargé d'un matériel P.A.S. positif (fig. 4 A), soit de glycoprotéines pourvues de groupes glycols voisins.

D'une façon inconstante, lorsque l'on recherche l'alciaphilie à pH 2,6, le cytoplasme de ces cellules apparaît légèrement bleuté, mais bordé par contre, d'un liseré alcianophile très net (fig. 4 B). Cette basophilie, bien qu'insensible en partie à la hyaluronidase, ne résiste pas à l'action compétitive de molarités de $MgCl_2$ supérieures à 0,4. La méthylation "douce" ne l'altère que partiellement.

La neuraminidase et l'amylase ne l'affectent pas.

2) Les résultats histochimiques les plus probants sont fournis par le tissu interstitiel. Nous y relevons deux aspects :

a) des plages de stroma condensé, mais fibrillaire et comportant quelques cellules à cytoplasme P.A.S. positif.

Le conjonctif y est nettement alcianophile à pH 2,6; une fraction de cette basophilie disparaît après l'action de la hyaluronidase et, à moindre degré, de la neuraminidase.

En présence de molarités croissantes de $MgCl_2$, l'alciaphilie s'estompe en deux paliers prin-

cipaux : au-dessus de 0,4 M et au-dessus de 0,7 M de MgCl_2 (fig. 5 A).

Néanmoins, elle demeure nettement visible en présence de 0,9 M de MgCl_2 (fig. 5 B), insensible dans ces conditions de coloration à la méthylation "douce" et à la hyaluronidase.

b) des dépôts interstitiels anhistes :

ils ne sont pas alcianophiles, mais fortement P.A.S. positifs (fig. 5 C), résistant à l'amylase.

EN CONCLUSION, cette conjonctivite -d'aspect inflammatoire subaigu, selon les critères histopathologiques classiques- se distingue par les caractères histochimiques suivants :

A) présence de nombreuses "cellules de surcharge".
Celles-ci contiennent, d'une part des glycoprotéines P.A.S. positifs résistants à l'amylase, d'autre part, des polyanions alcianophiles, résistants en partie à la hyaluronidase, mais incolores en présence de concentrations électrolytiques supérieures à 0,4 M de MgCl_2 :
le contexte histochimique, l'action minime de la méthylation "douce" entre autres, n'excluent pas qu'il puisse s'agir de Kératosulfates faiblement polymérisés, en plus de faibles fractions d'acide hyaluronique et de sulfates de chondroïtine.

B) plages de tissu interstitiel plus ou moins denses.
Celles-ci comportent trois constituants :

1) une fraction polyanionique de caractère assimilable à ceux des sulfates de chondroïtine 4 et 6.

2) une fraction plus importante, alcianophile en présence de 0,9 M de MgCl_2 , insensible à la hyaluro-

nidase et à la méthylation "douce". Il ne peut s'agir que de Kératosulfates, faiblement polymérisées.

3) un troisième groupe de glycoprotéines P.A.S. positifs, non alcianophiles, résistants à l'amylase, et formant des dépôts anhistes.

--

LE TRAITEMENT

Ayant éliminé par culture une conjonctivite diphtérique, nous entreprenons un traitement général et local.

I) TRAITEMENT GENERAL :

Il est essentiellement à base de Bétaméthasone (CELESTENE ^(r) gouttes) : cinquante gouttes deux fois par jour; nous reviendrons plus loin sur les raisons du choix de ce corticoïde.

Pour ses vertus cicatrisante, nutritive et protectrice, nous avons ajouté la vitamine A (AROVIT ^(r)) : quinze gouttes par jour. Et, du fait de la découverte de streptocoque alpha-hémolytique dans les prélèvements conjonctivaux amygdaliens et dans les sécrétions oculaires, nous avons ajouté de la Pénicilline V acide (ORACILLINE ^r) à la dose de un million d'unités par jour, pendant quelques semaines.

Etant donné le mauvais état général, l'enfant a reçu, dès son troisième jour d'hospitalisation, une première injection intramusculaire de 2 ml de gamma globulines humaines standards à 10 %. L'enfant recevra par la suite cinq injections, une injection tous les quinze jours, puis une injection par mois durant trois mois.

2) TRAITEMENT LOCAL :

Au début, des nitratages des conjonctives après extirpation des membranes, sont vite interrompus : ils

aggravaient sérieusement les lésions cornéennes. Nous avons également tenté de décoller les membranes sous anesthésie générale, à deux reprises, pour injecter dans les tarses droit et gauche 1 ml de gamma-globulines humaines standards d'origine sérique à 10 %.

De même, nous avons fait des cryoapplications sur la surface cruentée après pelage des membranes (20 secondes - CO₂). Des cryoapplications sont tentées également à travers la membrane (25-40 secondes - CO₂). Les résultats obtenus ont été un assouplissement du tarse; mais dès le lendemain des injections et des cryoapplications, la membrane se reformait toujours aussi épaisse et aussi dense. La face superficielle des nouvelles membranes est lisse et non traumatisante pour la cornée : cette thérapeutique locale précoce nous a permis, semble-t-il, de sauver les cornées, mais ne constituait en aucun cas une thérapeutique de fond.

--

EVOLUTION DE LA MALADIE

Après deux mois, l'enfant est sorti du service avec une nette diminution des membranes, une disparition de l'infiltration tarsienne ligneuse et une complète guérison des lésions cornéennes gauches. Quelques semaines plus tard, une deuxième hospitalisation fût nécessaire par suite d'une aggravation de son état. C'est à ce moment que, tout en reprenant la corticothérapie qui avait été interrompue, nous instillons de l'hyaluronidase 25 T R U diluée dans 5 ml de sérum physiologique six fois par jour dans les deux yeux. L'évolution a été très rapidement favorable; les rechutes bénignes qui ont été signalées réapparaissent chaque fois que l'enfant retourne dans son milieu familial : celui-ci, en effet, de sa propre initiative, supprime à chaque fois la corticothérapie. Ainsi en Août 1971, remis à ses parents pour les vacances, ceux-ci ont supprimé la Bétaméthasone, malgré des directives médicales sans ambiguïté. Il a dû être hospitalisé à nouveau à Alençon après trois semaines, avec des formations membraneuses aussi importantes qu'au tout début de la maladie. La reprise de la Bétaméthasone aboutissait en quinze jours au nettoyage complet des formations membraneuses.

Chez notre malade, depuis le mois d'Octobre 1971, toutes les tentatives pour réduire, puis supprimer la Bétaméthasone (CELESTENE) aboutissaient rapidement à une atteinte grave de l'état général et une récurrence des symptômes oculaires qui eux-mêmes ne cédaient qu'après quinze jours de reprise de la corticothérapie par voie générale.

Enfin, une tentative d'arrêt fin Octobre 1972, fut, à notre grande surprise, bien tolérée. Les conjonctives sont nettoyées et les culs-de-sacs sont libres, les cornées sont restées transparentes avec, cependant, une petite taie résiduelle à gauche au niveau de l'ancienne ulcération du début. Le tarse a perdu sa consistance cartonnée et a retrouvé à la palpation une épaisseur et une consistance qui paraissent normales. Le traitement corticoïde entrepris en Octobre 1970 a été poursuivi ainsi pendant deux ans.

Nous avons revu l'enfant en Janvier 1973, les conjonctives étaient restées parfaitement nettoyées, les cornées toujours transparentes et le tarse est tout à fait normal (fig. 6). En Juin 1974, soit dix huit mois après l'arrêt total de la Bétaméthasone, l'enfant peut être considéré guéri. Cette guérison a été confirmée en Septembre et Décembre 1974.

-:-

DISCUSSION ET COMMENTAIRES

=====

Depuis son individualisation, cette maladie a été considérée comme une affection purement locale, ce qui explique les différentes thérapeutiques jusqu'alors appliquées et qui sont toutes à visée locale. Néanmoins, nombreux sont les auteurs qui sont d'accord pour dire que cette maladie comporte, à côté de la symptomatologie oculaire pure, une grave atteinte de l'état général. Au cours de l'étude des différents cas publiés, nous avons remarqué l'association fréquente de cette maladie avec une angine exsudative, une atteinte de la muqueuse du cavum, une glomérulo-néphrite aiguë ou une vulvo-vaginite à fausses membranes. Plusieurs auteurs ont trouvé du streptocoque alpha ou bêta-hémolytique dans les prélèvements amygdaliens, conjonctivaux ou adénoïdiens, soit à l'examen direct, soit à la culture des sécrétions et des pièces de biopsies.

A sept reprises, cette maladie s'est déclarée chez plusieurs enfants membres d'une même famille; dont une seule, s'associant à une hydrocéphalie partielle congénitale chez deux frères (7).

C'est surtout l'échec thérapeutique qui nous a le plus frappé. Les traitements appliqués, qu'ils soient médicaux, chirurgicaux ou par agents physiques, se sont révélés : les uns inefficaces voire dangereux, les autres n'ont donné que des rémissions transitoires. Nous y reviendrons plus en détails au cours de ce chapitre.

Ainsi, cette atteinte rebelle et diffuse du tissu conjonctif des muqueuses conjonctivales, amygdaliennes, nasales, vulvo-vaginales, associée parfois à des lésions rénales, nous a fait évoquer très fortement l'hypothèse

d'une maladie de système. Maladie probablement auto-immune, à rapprocher de la thyroïdite subaiguë de HASCHIMOTTO, comme en témoigne cette atteinte grave de l'état général. Le rôle inducteur d'une infection primitive inductrice, comme dans le cas de glomérulonéphrites auto-immunes observées après une angine à streptocoque, est très vraisemblable. Dans ce cas, la conjonctivite ligneuse ne serait plus, en elle-même, une maladie au sens propre du terme, mais un symptôme, sûrement majeur, au cours d'une maladie plus générale, auto-immune, touchant le tissu conjonctif.

Malheureusement, les circonstances ne nous ont pas permis d'effectuer deux examens majeurs qui auraient pu plaider en faveur de notre hypothèse :

- 1) la recherche d'anticorps anti-tissu conjonctif.
- 2) le test de transformation lymphoblastique (T.T.L.) en présence de tissu conjonctif.

Néanmoins, nous avons trouvé un appui non négligeable dans les travaux de deux auteurs :

- Jules FRANCOIS et Coll. (13)
- CHAMBERS - BLODI et Coll. (7)

le premier ayant conclu de par ses travaux anatomo-pathologiques et histo-chimiques à une MALADIE DU TISSU CONJONCTIF : "La conjonctivite ligneuse serait due à "un trouble du métabolisme du tissu conjonctif des mu-
"queuses, donnant lieu à une fragmentation de ce dernier
"par accumulation anormale de polymucosaccharides".

Les seconds avaient trouvé à la culture des membranes conjonctivales un virus que la réaction de fixation du complément dans le sang a identifié comme étant un adéno-virus. Le diagnostic sérologique a mis en évidence la présence d'anticorps neutralisants de 1/8 seule-

ment. Par contre, ils ont constaté une augmentation des Ig G, compatible avec une infection qui date de plusieurs mois. Le test de transformation lymphoblastique (T.T.L.) en présence de cet adéno-virus est positif, montrant ainsi une hypersensibilité vis-à-vis de cet antigène. Et ceux-ci ont conclu : "la conjonctivite ligneuse serait "une maladie auto-immune secondaire à une infection virale".

Ainsi, des premiers auteurs, nous retenons que c'est une maladie du tissu conjonctif; des seconds, qu'elle est d'origine auto-immune.

Pour nous, en conclusion, cette affection serait une maladie auto-immune du tissu conjonctif. Nous n'avons pas pu isoler de virus certes, et le streptocoque que nous avons isolé n'a aucune chance d'être à l'origine de cette maladie puisqu'on a noté, à aucun moment, une augmentation des antistreptolysines. Nous ne pouvons que supposer qu'une infection serait à l'origine de cette maladie induite.

Pour cette maladie nous avons adopté un traitement qui lui est conforme. Nous avons été les premiers à utiliser la Bétaméthasone par voie générale.

Mais avant notre initiative, quelles ont été les thérapeutiques proposées ?

Nous trouvons trois grandes orientations :

- les traitements chirurgicaux,
- les traitements médicaux,
- les traitements par agents physiques.

I) LES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX :

Découlant de la logique même, devant ces "excroissances" qui constituaient un danger imminent et une menace permanente pour les cornées, le traitement chirurgical était la première solution envisagée.

Mais l'exérèse simple, l'exérèse-plastie, les cautérisations ou les électro-coagulations de l'implantation ligneuse ont été, non seulement incapables de guérir la maladie, mais, donnaient le plus souvent un véritable coup de fouet à l'évolution des lésions. Dans l'observation de MORAX en 1928, l'auto-plastie qui fit suite à l'exérèse, a été envahie et traversée, en quelques jours, par le granulôme récidivant.

2) LES TRAITEMENTS MEDICAUX :

Ils ont été préconisés par la plupart des auteurs. Devant la découverte de germes figurés dans les divers prélèvements, les sulfamides, les antibiotiques ainsi que de multitudes de substances désinfectantes habituelles ont été utilisés. Ils n'ont eu aucun effet sur le déroulement de cette maladie; il en est de même des auto-vaccins et des sérums spécifiques ou non .

La thérapie enzymatique développée à partir des données anatomopathologiques et histo-chimiques, que ce soit la streptokinase-streptodornase de ROUHER et MERCIER (40), l'alphachymotrypsine de LIJO-PAVIA (26), ou l'hyaluronidase de Jules FRANCOIS (13), elle n'a donné que des rémissions transitoires au maximum, et, l'échec a été constant.

3) LES AGENTS PHYSIQUES :

Les agents physiques ont donné des lueurs d'espoir avec les rémissions, plus ou moins prolongées,

qu'elles ont permis d'obtenir.

Les rayons Ultra-violetés proposés par KALT et AUTIER (21) en 1927 ne donnèrent aucun résultat.

SOURDILLE et LEGRAND (46) avaient utilisé en 1942 la radiothérapie avec un schéma très précis : trois séances de 140 Rads chacune, répétées pendant des mois. La rémission a été transitoire, et l'évolution implacable dans les années suivantes.

La Bétathérapie, préconisée par PAUFIQUE et MOREAU (38), a permis de gros espoirs, grâce à des résultats spectaculaires. Elle était assez longtemps préférée et proposée par les auteurs ultérieurs comme seul procédé efficace. Malheureusement, les espoirs furent rapidement déçus, les rechutes nombreuses et l'échec constant.

De l'inefficacité à long terme et habituelle de ces nombreuses thérapeutiques, nous pensons être aujourd'hui en mesure de préconiser les directives thérapeutiques suivantes :

I) Il faut rejeter toute idée de traitement par voie uniquement locale. Aucun traitement local seul n'a pu venir à terme de cette maladie :

- la chirurgie ne fait qu'aggraver l'évolution en donnant un coup de fouet aux lésions. Elle est inutile même si l'indication paraît justifiée (MORAX).

- les rayons ultra-violetés (KALT-AUTIER), la radiothérapie (LEGRAND-SOURDILLE), ainsi que la Bétathérapie (PAUFIQUE-MOREAU) n'ont apporté que des rémissions plus ou moins prolongées et non la guérison permanente.

- la cryothérapie peut apporter une certaine aide en cas de danger imminent, mais ne constitue en

aucun cas un traitement de fond (observation rapportée).

2) Il s'agit bien, comme le laisse penser la description clinique d'un syndrome local fait de trois éléments :

- la prolifération de membranes sous la conjonctive palpébrale.
- l'induration ligneuse sous-jacente.
- les lésions cornéennes.

Triade symptomatique locale au cours d'une affection générale de type auto-immune très probable.

Aussi, osons-nous suggérer que soient entreprises toutes recherches dans ce sens en présence de toute conjonctivite ligneuse confirmée et, en particulier, celles des anticorps anti-conjonctivaux et le test de transformation lymphoblastique (T.T.L.) en présence de tissu conjonctif du malade.

3) Le traitement de cette affection doit être local et général.

- Local :

Rôle adjuvant certain et parfois indispensable apporté par les antibiotiques, les enzymes lytiques et surtout la cryothérapie.

Rôle préventif en agissant sur les infections surajoutées.

Rôle pronostic en supprimant le danger de perforation cornéenne.

- Général :

Comme thérapeutique de fond de cette maladie. Il est essentiellement à base de Bétaméthasone (CELESTENE - gouttes) à la dose de dix gouttes par kilogramme de poids deux fois par jour. Il doit durer

au moins deux ans, et, sauf accident majeur ou une contre-indication absolue à son utilisation, aucun arrêt de ce traitement ne doit être permis ou toléré.

Le choix et le mode d'administration du corticoïde n'étaient pas laissés au hasard. Nous avons passé en revue tous les corticoïdes; l'ampleur de la décision d'une part, et la nécessité d'un traitement à long terme d'autre part, impliquaient d'importantes précautions.

Le corticoïde cherché devait avoir un maximum d'effet pour un minimum d'inconvénients et d'effets secondaires.

La Bétaméthasone (CELESTENE) fut ainsi choisie et nous avons constaté qu'après deux ans, jour pour jour, de ce traitement corticoïde à forte dose, aucun effet nocif n'a été remarqué.

En effectuant ce travail, nous avons constaté que nous n'étions pas les seuls à préconiser la corticothérapie puisque, CHAMBERS et BLODI (7) avaient soumis leurs deux patients, dès 1968, à ce genre de traitement. Or, nous savons que le premier est décédé peu de temps après, non de sa conjonctivite, mais de son hydrocéphalie; nous leur avons demandé de nous informer de l'état actuel de leur patient. C'est alors que le Professeur BLODI nous a appris que celui-ci avait été vu pour la dernière fois le 30 Mai 1974. Il avait une acuité visuelle de 6/60 à l'oeil droit et de 6/15 à l'oeil gauche.

Il gardait toujours une conjonctivite chronique avec tendance à former des membranes des deux côtés.

La cornée est en partie vascularisée des deux côtés.

Le patient continue à avoir son traitement à la Prednisone et à la Gentamicine, deux fois par jour, par voie locale.

En bref, on peut parler d'échec et la cause nous semble évidente :

La corticothérapie a été appliquée uniquement par voie LOCALE.

Il semble à ce jour que le cas que nous rapportons constitue le premier cas de conjonctivite ligneuse à avoir bénéficié d'une corticothérapie par voie générale pendant deux ans. Et nous pensons, avec les réserves qui s'imposent, qu'il semble être le premier cas de guérison réelle.

-:-

C O N C L U S I O N
=====

Nous rappelons que :

- I) La conjonctivite ligneuse, ou à membranes, est une maladie très grave du jeune âge, entre un et six ans.

Elle n'est ni héréditaire, ni liée aux chromosomes; elle ne présente aucun caractère dominant ou récessif.

Elle touche quatre fois plus les filles que les garçons.

- 2) C'est une maladie qui associe une atteinte grave de l'état général à une triade symptomatique oculaire.

- 3) Très probablement, il s'agirait d'une maladie auto-immune de système à rapprocher de la thyroïdite de HASCHIMOTTO.

- 4) Le traitement que nous proposons pour cette affection est essentiellement la Bétaméthasone par voie générale, à la dose de dix gouttes par kilogramme de poids, deux fois par jour. Il doit être poursuivi, à notre avis, sans aucune interruption, pendant deux ans au moins. Nous pensons qu'il faut se montrer très prudent à l'arrêt progressif du traitement, et de ne pas hésiter à continuer ou à reprendre le même schéma qu'au début en cas de menace de rechute.

5) Près de trois ans se sont écoulés depuis l'arrêt total de toute thérapeutique chez notre malade sans qu'il soit nécessaire de reprendre le traitement.

A cet égard, nos espoirs sont grands pour que cette guérison soit définitive.

-:-

B I B L I O G R A P H I E
=====

- 1 - AUBARET et BADAL,
Un cas de conjonctivite diphtérique à forme localisée et persi-
sistante.
J. Med. de Bordeaux, FEV. 1901, P. 117.
- 2 - BENOIT
Conjonctivite à fausses membranes non diphtérique s'accompa-
gnant de lésions bucco-pharyngées éruptives.
Annales d'Ocul., 1935, T. 172, 222/225.
- 3 - BIETTI G.B., QUARANTA C.A.
Clinical study current notions on therapy of ligneous conjunc-
tivitis.
Docum. Ophtalm. 1969, 26, 629/638.
- 4 - BONNET et COLRAT
Conjonctive à fausses membranes.
Bull. Soc. Opht. Lyon, 1938, P. 481/485.
- 5 - BOREL G.
Un nouveau syndrome oculo-palpébral.
Annales d'Ocul., 1934, T. 171, 207/222.
- 6 - BUJADOUX
Les conjonctivites ligneuses.
Soc. Opht. Midi de la France, OCT. 1942.
- 7 - CHAMBERS J.D., BLODI F.C. et Coll.
Ligneous conjunctivitis.
Trans. Amer. Academy Opht. Otolaryngology, 1969, 5, 996/1004.
- 8 - DIENSTBIER E.
Conjonctivites chroniques pseudo-membraneuses. Contribution
à leur connaissance et à leur thérapeutique.
Casopis Lekaru Ceskych. Prague, 1948, 87, I, 13/16.

- 9 - DOLENEK A.
Conjonctivite pseudo-membraneuse chronique.
Csl. Ophtal., 1951, 714, 263/271.
- 10 - DUKE, ELDER Sir S.
System of ophthalmology.
Vol 8, part I, 95/99 H. Kimpton, London, 1965.
- 11 - EGEBERG J., NORM M.S.
Netrastructure of mucous thread in inferior conjunctival fanix.
Acta Ophtal. Kbh, 1967, 45, 5, 727/732.
- 12 - FIRAT T., TINAZTEPE B.
Histochemical investigations on Ligneous Conjunctivitis and a new method of treatment.
Acta Opht. Kbh, 1970, 48, 1, 3/13.
- 13 - FRANCOIS J., HANSSENS M. et Coll.
Patologic, histochemical, pathogenic and therapeutic study in ligneous conjunctivitis.
Ophtalmological Basel, 1968, 155, 3, 169/185.
- 14 - FRANCOIS J., HANSSENS M. and VICTORIA, TRONCOSO V.
Conjonctivite à fausse membrane.
Ann. Oculist., 200, OCT. 1967, 1066/1080.
- 15 - FRANCOIS J., TROVER A. et Coll.
Nouvelle observation histochimique de la conjonctivite ligneuse.
Ann. Oculist., 1966, 199, 10, 982/989.
- 16 - FRANCOIS J., VICTORIA, TRONCOSO V.
Ligneous conjunctivitis.
Ophtalmologica Basel, 1967, 154, 5, 470/482.
- 17 - FRANCOIS J., VICTORIA, TRONCOSO V.
Treatment of ligneous conjunctivitis.
Amer. J. Ophtal., 1968, 65, 5, 674/678.

- 18 - GUERRA R., TOSI P. et Coll.
Amyloidic and plasma cell conjunctivitis known clinically as
ligneous conjunctivitis.
Histopathologic study with reference to two cases. Arch. de
Vecchi Anat. path., 1969, 53, 2/3, 487/498.
- 19 - HERY J., DEMAILLY P. et Coll.
Conjonctivite ligueuse.
Bull. Soc. Ophtalm. France, 1966, 66, (3), 277/285.
- 20 - HOGAN M.J.
Conjonctivite avec formation de membrane.
Amer. J. Opht., 1947, 30/12, 1495/1513.
- 21 - KALT et AUTIER
Conjonctivite pseudo-membraneuse à streptocoques de durée in-
accoutumée.
S.O.P., séance du 19 FEV. 1927.
- 22 - KANAI A., POLAK F.M.
Histologic and electronic microscope studies of ligneous
conjunctivitis.
Amer. Journal of Opht., 1971/72, 5, 909/916.
- 23 - KLUEVER
Conjonctivite streptococcique pseudo-membraneuse.
Tr. Ass. Res. Opht., 1935.
- 24 - KNAPP P., ROSSLE R.
Sur la connaissance de la conjonctivite membraneuse chronique.
Klin. Monats F. Augerh, 1924, 73, 236/245.
- 25 - LILLIE R.D.
Histopathologic technis and practical histochemistry.
Blakiston, N.Y., 3° Edit., 1965.
- 26 - LIJO-PAVIA
Tumeur inflammatoire fongique de la conjonctive palpébrale.
Bull. Soc. Argentine Opht. 1921.

- 27 - MAWAS E., TREMOULET O., MOULINARD L., MORARD J.CL.
Evolution d'une conjonctivite ligueuse.
Revue internationale de Pédiatrie N° 40, 1973.
- 28 - Mc GRAND J.C., REES D., M. et Coll.
Lligneous conjunctivitis.
But. J. Ophtal., 1969, 53, 6, 373/381.
- 29 - MORARD J.CL. et ABADIE A.
A study of modifications induced by ADH in the epithelial poly-
anions of the renal medullary collecting tubules with special
reference to cell coats.
European J. Biol. Clin. Res., 1972, 17, 765/775.
- 30 - MORAX V.
Note sur une affection particulière de la conjonctivite carac-
térisée par des exsudats pseudo-membraneux, des lésions de la
cornée et la formation de granulômes récidivants.
Ann. d'Oculis., Juin 1928, T. 165, 401/421.
- 31 - MOREAU P, G.
La conjonctivite ligueuse.
Thèse, Lyon 1952.
- 32 - MOUER A.
A type of chronic pseudomembranous conjunctivitis colled con-
junctivitis ligueux.
Klin. M.b.l Augenbreill, 1964, 145, 2, 221/233.
- 33 - NAROG F.
Tableau anatomopathologique et clinique des conjonctivites diph-
tériques et pseudodiphtériques.
Klin. Oc., 1950, 20/1-2, 111/121.
- 34 - OGUCHI
Conjonctive avec fausses membranes persistantes chez deux en-
fants, frère et soeur.
Acta. Sociétatis Japon, 1937.

- 35 - OKSALA A.
Un cas de conjonctivite membraneuse.
Acta Ophtalmologica, 1950, 28/2, 179/185.
- 36 - OLIVIERI
Une forme particulière de la conjonctivite chronique pseudo-membraneuse de MORAX et son traitement.
Soc. Ital. d'Opht., 1935.
- 37 - PAUFIQUE L., MOREAU P.G.
La conjonctivite ligneuse.
Ann. D'ocul., 1953, 186, 1, 12/33.
- 38 - PAUFIQUE L., MOREAU P.G.
La conjonctivite ligneuse.
Soc. D'Opht. Lyon, 27 FEV. 1952.
- 39 - PILLET P.
Conjonctivite à fausses membranes d'origine indéterminée.
Congrès d'Opht. Nantes, Avril 1952.
- 40 - ROUHER M.F., MERCIER J.
Un cas de conjonctivite ligneuse.
Bull. Soc. Ophtal. France, 1953, 6 (6), 618/619.
- 41 - SAUBERMANN G.
Conjonctivite membraneuse chronique granulomateuse (ligneuse).
Ophtalmologica, Bâle, 1949, 118/4-5, 666/686.
- 42 - SCOTT J., DORLING J., QUINTARELLI G.
Differential staining of acid glycosaminoglycans by alcian blue in salt solutions.
Biochem. J., 1964, 91, 4, P. 5 P.
- 43 - SOBHY M. et ATTIAH (M-A-H).
Un cas de conjonctivite membraneuse due probablement à une infection à fungus.
Bull. of the Ophtal. Soc. of Egypt, Le Caire, 1948, 35/39, 103/108.

- 44 - SOBHY M.
Conjonctivite membraneuse.
Bull. of the Ophtal. Soc. of Egypt, Sess 46, 1949, 42,
256/258.
- 45 - SOOD M.M.
Ligneous conjunctivitis recurrent membranous conjunctivitis.
J. Allo India Ophtal. Soc., 1968, 16 (3), 148/151.
- 46 - SOURDILLE et LEGRAND
Un cas de conjonctivite ligneuse des fillettes.
Soc. Opht. de Paris, Janv. 1942.
- 47 - SPAETH G.L.
Chronic membranous conjunctivitis; a persisting problem.
Amer. J. Ophtal., 1967, 64, (2), 300/305.
- 48 - SPENCER, LOUIS M. and FOOS, ROBERT Y., et Coll.
Ligneous conjunctivitis.
Arch. Ophtal., Sept. 1968, 80, 365/376.
- 49 - WINTER F.C. et MICHELER R.R.
Conjonctivite membraneuse chronique.
Arch. of Opht., 1953, 49/2, 161/163.

-:-:-:-

"Par délibération de son Conseil, en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen de la Faculté,

VU, et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université en date
du 14 Décembre 1973,

Le Président de l'Université de CAEN,

